Uber den Einfluß des α-Tokopherolphosphats auf die Muskelleistung des Herzstreifenpräparates vom Frosch

Karl-Eduard Richard

1962

AUS DEM
PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. R. Wagner

Über den Einfluß des α-Tokopherolphosphats auf die Muskelleistung des Herzstreifenpräparates vom Frosch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl-Eduard Richard
aus Düsseldorf

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Hans REICHEL
Dekan: Professor Dr. Alexander HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1962

MEINEN LIEBEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546826_0069

Das 1922 von Evans (1) als fettlöslicher Diätfaktor erkannte Vitamin E hat nach Untersuchungen der letzten Jahre vielfache Wirkungen. Die ursprüngliche Auffassung, das Vitamin E sei ausschließlich Fertilitätsfaktor, wurde schon lange als viel zu einseitig und eng erkannt. Experimentelle Studien zeigten bald (Evans u. Burr, Goetsch u. Pappenheimer, Mackenzie (2)), daß das Tokopherol im Organismus auch außerhalb des Bereiches der Keimdrüsen Angriffspunkte besitzt. Die mannigfaltigen Wirkungen des α-Tokopherols - des wirksamsten und wichtigsten aller Tokopherole - auf Gewebe, Organe und Organsysteme brachte man auf einen gemeinsamen Nenner, indem man diesen Wirkstoff wie die Mehrzahl der anderen Vitamine als Teil eines reversibel funktionierenden Redoxsystems ansah und seine biologische Wirksamkeit diesem Redoxcharakter zuschrieb. Kühnau (3) hielt es für erwiesen, daß das Vitamin E in vivo als Bestandteil biologischer Redoxsysteme fungiert. Dam und Granados (4) haben dann als erste durch die Entdeckung, daß sich Vitamin E hinsichtlich seiner Antiabortivwirkung durch Methylenblau ersetzen läßt, eine tragfähige Stütze für die Auffassung erbracht, daß das Tokopherol als Antioxydans wirkt. Markees hält die antioxydative Wirkung immer noch für die wesentliche Eigenschaft des Tokopherols (5).

Einige Forscher, die den Einfluß des Vitamins auf die Muskulatur prüften, stellten fest, daß bei Vitamin E-Mangel der Sauerstoffverbrauch im Muskel erhöht ist (Friedmann u. Mattill, Markees, Houchin u. Mattill 6)) und in vivo wie in vitro nur durch Tokopherol in Form des Phosphorsäureesters normalisiert wird. (Hummel 7)). Auch Mattill und Pappenheimer (7a) konnten zeigen, daß das Tokopherol eine wesentliche Rolle bei der Regulierung des Sauerstoffverbrauchs in der Muskelzelle spielt. Bei muskeldystrophischen Hamstern belief sich die Steigerung des O_2-Verbrauchs auf 240 - 250 % (Houchin u. Mattill 8)) und sank 27 Stunden nach oraler Zufuhr von α-Tokopherolazetat auf normale Werte ab (Houchin 9)). Die Beobachtung des O_2-sparenden Effektes des E-Vitamins auf die Muskelzelle gab den Anstoß zu genauen quantitativ-analytischen und histotopographischen Untersuchungen der Zelle, da man auf diesem Wege den Wirkungsmechanismus und den Wirkort des Vitamins im Zellstoffwechsel hoffte finden zu können.

Dabei war die Frage zu klären, in welcher Menge das Vitamin in tierischen Geweben vorhanden ist. Bouman und Slater (10) gewannen aus Herzmuskeln einen Auszug, der 1,5 Mol α-Tokopherol/g Protein enthielt. Das entspricht der Mengengrößenordnung, die die bekannten Komponenten der Atmungskette besitzen (Cytochrome, DPN).

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie konnte in der letzten Zeit auch das Vorkommen des Vitamins in der Zelle genauer lokalisiert werden. K. Schwarz

und M.C. Piccardo sahen an Leberschnitten von Ratten, die mit einer Vitamin-E-Mangeldiät gefüttert wurden, deutliche Schädigungen der Mitochondrien und Mikrosomen im elektronenmikroskopischen Bild (11).

Auch Slater und Mitarbeiter (12) und D. Ziegler (13) kamen auf methodisch getrennten Wegen zu dem Ergebnis, daß das Tokopherol vor allem im Herzmuskel ausschließlich in den Mitochrondrien vorkommt. Damit hatte man entdeckt, daß das Tokopherol an einer zentralen Stelle des Zellstoffwechsels, am Ort des Zitratzyklus oder der Atmungskettenphosphorylierung, seine Funktion ausübt.

Eine weitere Reihe experimenteller Befunde legt den Gedanken an eine Beziehung des Tokopherols zu den Phosphorylierungsprozessen der Zelle nahe. J.P. Hummel (14) machte die Beobachtung, daß die dystrophische Muskulatur E-avitaminotischer Nager nicht imstande ist, die aus der Oxydation verschiedener Zwischenprodukte des Zuckerabbaus (Fruktosediphosphat Glycerophosphat) resultierenden Energien in Form von energiereichem Phosphat (ATP, Kreatinphosphat) zu speichern. Störungen in der Phosphatbindung der durch Oxydation von Kohlehydraten und Kohlenhydratmetaboliten (Tri- und Dicarbonsäuren) im E-avitaminotischen Organismus gewonnenen Energie wurden auch von Boyer (15) und Lu (16) gefunden. Nach Martius (17) läßt sich eine Erniedrigung des Phosphorylierungsquotienten in Mitochondrien der Leber und des Zwerchfells von Vitamin-E-Mangeltieren feststellen; dieser Befund deutet auf eine Beteiligung des Vitamins E an der Atmungskettenphosphorylierung hin (17); seinem positiven Redoxpotential nach müsse das α-Tokopherol an der 2. oder 3. Phosphorylierungsstufe beteiligt sein. Dieser Auffassung schließen sich auch Nason und Lehmann (18) an. Nach ihrer Meinung beschleunigt das Vitamin die Oxydation der Dihydrocozymase durch Cytochrom c.

Auf eine andere Wirkungsmöglichkeit des Tokopherols weist eine Arbeit von K. Schwarz (19) hin, die von einer Schutzwirkung dieses Wirkstoffes auf gewisse Fermentgruppen spricht. Vor allem ist die Rede von einem maskierenden Effekt des Vitamins auf die Thiol- und Dithiolgruppen der Zellfermente.

Eine blockierende Wirkung des α-Tokopherolphosphats auf das Succinooxydasesystem von Muskeln normaler und E-avitaminotischer Tiere wird von Boyer (20) behauptet. In dieser Ansicht wird er von Houchin (21) unterstützt, der die Aktivität der Succinooxydase in der Muskulatur von Vitamin E-Mangelratten und -hamstern erhöht fand.

Untersuchungen über die Tokopherolwirkung auf die sogenannten "Muskelmodelle" (isolierte Fäden oder Fasern aus fibrillären Muskelproteinen) liegen bisher noch nicht vor. Wohl aber finden sich in der Literatur einige Arbeiten über die Veränderung der mechanischen und funktionellen Herzleistung von Kalt- und Warmblütern unter Vitamin-E-Einfluß. Vaccari (22) zeigte an isolierten Froschherzen, daß α-Tokopherol die Herzleistung steigert und den Kohlenhydratstoffwechsel sparsamer gestaltet. Am ermüdeten Straubschen Froschherzen fanden E. Meyer, Jütting und Schmidt (23) unter der Wirkung von tokopherolhaltigem

Wadi Ginseng eine um 17 bis 11 % der Ausgangslage verbesserte Leistung. Dagegen ließen Vitamin-E-freies Radix Ginseng + Fruktose die Herzleistung unbeeinflußt.

J. Frey und G. Hofmann (24) wählten für ihre Untersuchungen das isolierte Meerschweinchenherz. Unter dem Einfluß von dl-α-tokopherolphosphorestersaurem Natrium war bei Dosen von 1 bis 5 g x 10^{-7}/ml eine mäßig inotrope Wirkung ohne chronotropen Effekt und ohne Minderung der Koronardurchströmung, bei Dosen ab 1 g x 10^{-6}/ml eine negativ inotrope Wirkung und eine zunehmende Koronarverengerung mit deutlicher Herabsetzung des Durchflußvolumens festzustellen. Bei einer Konzentration von 1 x 10^{-5}/ml blieb das Herz in halber Kontraktur stehen. Die antioxydative und sauerstoffsparende Wirkung des Tokopherols erwiese sich also als dosisabhängig (s. auch Vaccari (27)).

PROBLEMSTELLUNG DER VERSUCHE

Im Zusammenhang mit der Streitfrage über den Angriffsort und die Wirkungsweise des Tokopherols in den energieliefernden Prozessen erscheint es uns zweckmäßig, an einem isolierten Testobjekt quantitativ verwertbare Befunde über die Größe der mechanisch freigesetzten Energie unter dem Einfluss des Vitamins zu erheben. Ein Maß für diese Energie ist die von einem Muskel erreichte Extrakraft (Differenz zwischen der Kraft im Kontraktionsmaximum und der Ausgangskraft) in isometrischer Anordnung. Ein brauchbares Objekt ist das Herzstreifenpräparat des Frosches. Meßbare Tokopherolwirkungen treten hier in Konzentrationen von 1 x 10^{-6}g/ml bis 1 x 10^{-4}g/ml auf, die den an anderen Objekten in situ und an Gewebeschnitten festgestellten wirksamen Dosen entsprechen. Die Diffusionsbedingungen für das Tokopherol sind also für das Herzstreifenpräparat ausreichend.

Die beschriebene sauerstoffsparende oder die O_2-utilisationsfördernde Wirkung des Tokopherols läßt positive Befunde während oder nach Substratverarmung oder Hypoxie erwarten. Dabei kann das Tokopherol auf zwei Wegen die isometrische Extrakraft verändern:

1. Der Stoff verändert die Anstiegsdauer.
2. Der Stoff verändert die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente.

METHODE

Alle Versuche wurden am Herzen männlicher Frösche durchgeführt. Um spontane Erregungen vollkommen auszuschalten, verwendeten wir einen Muskelring, der aus der Kammer zwischen Herzspitze und Basis des Herzens genügend weit von sekundären Automatiezentren entfernt herauspräpariert wurde.

Der Herzmuskelring wurde in einem Gefäß mit der Nährlösung nach Barkan, Brömser und Hahn (26) (= phosphatgepufferte Ringerlösung) zwischen einem isometrischen Spannungshebel und einem Längenhebel ausgespannt und im 5-Sekundenabstand gereizt.

Unter den Parametern, von denen die Extrakraft abhängt, sind die Muskellänge l, der elastische Dehnungsgrad und die Temperatur die wichtigsten. Die Temperatur wurde bei allen Versuchen konstant bei $10^{o}C$ ($\pm$ 0,2) gehalten. Ebenso bemühten wir uns, die Ausgangskraft der unterschiedlich langen und schweren Muskelstreifen möglichst konstant zu halten. Vor Beginn eines Versuches wurde jeweils die Nullspannung registriert und dann mittels Verstellung des Längenhebels die Ausgangsspannung eingestellt, die in den einzelnen Versuchen zwischen 0,5 und 1,5 g lag. Die Muskelstreifenlänge variierte zwischen 5 und 15 mm, das Gewicht zwischen 23 und 32 mg.

Als Tokopherolpräparat wurde das wasserlösliche tokopherolsaure Natrium verwendet. (Nach Karrer wird durch die Veresterung mit Phosphorsäure, ebenso durch Acetylierung und Benzoylierung die Empfindlichkeit des Tokopherols gegen Luftsauerstoff stark herabgesetzt, ohne daß seine biologische Aktivität verringert wird (28).)

BEFUNDE

Unsere experimentellen Untersuchungen gliedern sich in drei Versuchsreihen.

1. In der 1. Versuchsreihe (Konzentration von 1×10^{-4}g/ml) sind 4 Einzelversuche zusammengefaßt: Nach vollständiger Ermüdung des Herzmuskelstreifens durch langdauernde elektrische Reizung und ohne O_2-Durchspülung der Lösung hatte der Zusatz des Tokopherols in einer Konzentration von 1×40^{-4}g/ml keinen oder einen geringen negativen Effekt auf Extrakraft und Anstiegsdauer. Außerdem verringerte sich die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit (Abb. 1). Wenn außer dem Tokopherol noch Sauerstoff im Anschluß an die Ermüdung des Muskels zugesetzt wurde, erhöhte sich die Kraftamplitude um durchschnittlich 42 %, die Anstiegszeit um durchschnittlich 18 %. Vergleicht man aber die nach der Tokopherol- und O_2-Zugabe gefundenen Werte mit den Anfangswerten des noch frischen Herzmuskelstreifens, so erreichten die neuen Kraftamplitudenwerte (Extrakräfte) durchweg nicht die Ausgangshöhe; die Anstiegsdauer lag aber in allen Fällen über den Anfangswerten (s. Tab. I).

Bemerkenswert sind nach unserer Meinung der deutlich negative Effekt der Tokopherolzugabe in der Konzentration von 1×10^{-4}g/ml auf die Muskelaktion. Diesen schreiben wir wie Frey, Hofmann und Vaccari (24, 25) einer zu hohen Konzentration des α-Tokopherolphosphats zu.

2. Bei der 2. Versuchsreihe wählten wir eine geringere Konzentration von $_ \times 10^{-6}$ [illegible] der Nährlösung. Die Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von den obigen (s. Tabelle II). Der Zusatz von α-Tokopherolphosphat bewirkte am vollständig ermüdeten Herzstreifen eine durchschnittliche Steigerung der Extrakraft um 10 % im Verhältnis zu den Werten des ermüdeten Muskels. Die Anstiegsdauer vergrößerte sich um durchschnittlich 6 %. Die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit veränderte sich nicht erheblich (s. Abs. 2). Unter zusätzlicher Einwirkung von Sauerstoff auf den ermüdeten Muskel steigerten sich die Werte der Extrakraft um durchschnittlich 40 %, die der Anstiegszeit um 15 %. Die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit zeigt dagegen auch in diesem Fall keine meßbare Veränderung.

Der Vergleich der Extrakraft des frischen noch nicht ermüdeten Muskels mit der Extrakraft des unter Tokopherol- und O_2-Einwirkung erholten Muskelstreifens erbrachte den Befund, daß die Kraftamplitude des Muskels zwischen 3 % und 40 % (durchschnittlich 14 %) über dem Niveau zu Beginn der Versuche liegt. Die Anstiegszeit liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie der des maximalen Ausgangswertes (s. Tab. II).

Der ermüdete Muskelstreifen kann also unter O_2- und Tokopherol seine Extrakraft über die maximalen Werte des frischen Muskels hinaus steigern.

3. In einer 3. Versuchsreihe veränderten wir die Bedingungen folgendermaßen: Wir ließen das Tokopherol in der gleichen Konzentration wie bei der 2. Versuchsreihe (10^{-6}g/ml) nicht auf einen ermüdeten Muskelstreifen, sondern erst nach längerer O_2-Zufuhr einwirken, um die isolierte Wirkung des Tokopherols zu verfolgen.

Die Messungen nach alleiniger O_2-Bespülung des ermüdeten Muskels ergaben eine Steigerung der Gesamtspannung um 34 % im Schnitt, der Anstiegszeit um 12, 8 % im Schnitt. Dabei nahm stets auch die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit zu.

Nach zusätzlicher Einwirkung von Tokopherol stieg die Extrakraft noch weiter an. Die maximale Extrakraft nahm um durchschnittlich 41 %, die Anstiegsdauer um 13, 6 % des Ausgangswertes (im ermüdeten Zustand) zu (s. Tab. III). Die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit blieb gegenüber dem Zustand nach O_2-Behandlung vor Tokopherolzusatz unverändert (s. Abb. 3).

4. Wenn man die tokopherolhaltige Nährlösung wieder absaugt und durch eine tokopherolfreie ersetzt, vermindert sich regelmäßig die Extrakraft und Anstiegszeit. Wir prüften diesen Befund aber nur in 3 Einzelversuchen nach (s. auch Abb. 4 und 5).

Zusammenfassend ergibt sich also folgender Befund:
Das α-Tokopherolphosphat hat einen deutlich steigernden Effekt auf die Kraftamplitude und auf die Anstiegsdauer, dagegen keinen Effekt auf die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit. In allen Fällen, wo das α-Tokopherolphosphat in einer Konzentration von 1×10^{-6}g/ml einwirkte, liegt das Kraftniveau des mit Tokopherol

behandelten Muskelstreifens trotz vorheriger Ermüdung über dem Niveau des frischen Muskels zu Beginn der Versuche.

DISKUSSION

Die Prüfung der Tokopherolwirkung auf den Herzmuskelstreifen des Frosches ergab bei isometrischer Einspannung des Testobjektes eine Kraftsteigerung der kontraktilen Elemente um durchschnittlich etwa 10 %. Die weiten Schwankungen der gemessenen Werte erklären sich wohl aus der unterschiedlichen Länge der Muskelstreifen und dem verschiedenen biologischen Zustand der einzelnen Froschherzen.

Für die Deutung unserer Befunde ist die Feststellung wichtig, daß das α-Tokopherolphosphat nur auf die Anstiegszeit, nicht aber auf die initiale Kontraktionsgeschwindigkeit einwirkt. Die Zunahme der Kraftamplitude kann nach neueren Vorstellungen (s. Reichel (27)) auf dem Weg über den sich an der Membran abspielenden Erregungsprozeß (etwa durch Verlängerung der AP-Dauer) zustandekommen. Sie kann aber auch auf einer Änderung in den Mechanismen beruhen, die den Kontraktionsprozeß an den Membranprozeß ankoppeln. Eine Beziehung zwischen dieser Wirkung des Tokopherols zu seiner Rolle im oxydativen Aufbau energiereicher Phosphate (Martius 17) u. a. (18)) ist möglich. Außerdem wäre eine Oberflächenwirkung durch einen hemmenden Einfluß auf den oxydativen Abbau der ungesättigten Fettsäuren (entsprechend den Vorstellungen von Dam, Markees u. a.) in den Zellmembranen denkbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die Größe der mechanisch freigesetzten Energie unter dem Einfluß von α-Tokopherolphosphat. Als Maß für diese Energie wurde von uns die vom Muskel erreichte Extrakraft in isometrischer Anordnung gewählt, deren Größe von Anstiegsdauer und initialer Verkürzungsgeschwindigkeit bestimmt wird. Bei der Konzentration von 1×10^{-4} g/ml Nährlösung hatte das α-Tokopherolphosphat einen deutlich negativen Effekt auf Anstiegsdauer und initiale Verkürzungsgeschwindigkeit und damit auf die Extrakraft. Unter zusätzlicher O_2-Zufuhr erreichten die Extrakräfte durchweg nicht die Anfangswerte des Versuchsbeginns. Bei der Konzentration von 1×10^{-6} g/ml ergab sich ein deutlich positiver Effekt des α-Tokopherolphosphats auf Extrakraft (10 %) und Anstiegszeit, kein Effekt aber auf die initiale Verkürzungsgeschwindigkeit. Der unter O_2- und Tokopherolzugabe erholte Muskelstreifen zeigte eine um durchschnittlich 14 % über dem Ausgangswert zu Beginn des Versuchs liegende Extrakraft. Die Einwirkung des α-Tokopherolphosphats (in einer Konzentration von 1×10^{-6} g/ml) nach aerober Erholung erbrachte gleichfalls eine Steigerung der Extrakraft und Anstiegsdauer, nicht aber der initialen Kontraktionsgeschwindigkeit. Die Erklärung für die steigernde Wir-

kung des Vitamins E auf die Kraftamplitude dürfte in einer Beeinflussung des sich an der Membran abspielenden Erregungsprozesses, in einer Mitwirkung des Vitamins bei den energieliefernden Prozessen des Zellstoffwechsels oder auch in der antioxydativen Eigenschaft des Tokopherols zu suchen sein.

Tabelle 1

1. Versuchsreihe: 10^{-4} g α-Tokopherolphosphat pro ml Nahrlösung.

Versuch	max. Extrakraft vor T-Zus.	min. EK nach T. u. O_2-Zus.	Differenz	Veränd. in %	min. EK vor T.-Zus.	max. EK nach T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %	max. EK nach T.- u. O_2 - Zus.	min. EK vor T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %
1	95	86	- 9	-10,5	49	48	- 1	- 2	86	49	+37	+75
2	79	59	-20	-30,0	45	45	0	0	59	45	+14	+31
3	124	116	- 8	- 6,5	85	64	-21	-24,5	116	85	+31	+36
4	114	117	+ 3	+ 3,7	85	60	-25	-30	117	85	+32	+37,5

Versuch	max. AZ vor T.-Zus.	max. AZ nach T.-u. O_2 Zus.	Differenz	Veränd. in %	min. AZ vor T.-Zus.	max. AZ nach T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %	max. AZ nach T.- u. O_2- Zus.	min. AZ vor T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %
1	85	103	+18	+21	85	85	0	0	103	85	+18	+21
2	84	86	+ 2	+ 2,5	75	78	+ 3	+ 4	86	75	+11	+14
3	110	111	+ 1	+ 0,9	96	72	-24	-25	111	96	+15	+15
4	92	97	+ 5	+ 5,5	80	81	+ 1	+ 1,2	97	80	+17	+20

Tabelle II

2. Versuchsreihe: 10^{-6} g α-Tokopherolphosphat pro ml Nährlösung.

Versuch	max. Extrakraft vor T.-Zus.	max. EK nach T.- u. O_2 - Zus.	Differenz	Veränd. in %	min EK vor T.-Zus.	max. EK nach T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %	max. EK nach T.- u. O_2 - Zus.	min. EK vor T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %
5	137	140	+ 3	+ 2	76	86	+10	+12	140	76	+64	+85
6	77	108	+31	+40	72	79	+ 7	+10	108	72	+36	+50
7	83	76	- 7	- 8	66	70	+ 4	+ 6	76	66	+10	+15
8	76	78	+ 2	+ 2,8	58	64	+ 6	+10	78	58	+20	+26
9	130	144	+14	+10	92	104	+12	+13	144	92	+52	+56
10	74	98	+24	+32	74	83	+ 9	+12	98	74	+24	+32
11	-	-	-	-	38	43	+ 5	+13	-	-	-	-
12	94	110	+16	+17	92	100	+ 8	+ 8,7	110	92	+18	+20

Versuch	max. AZ vor T.-Zus.	max. AZ nach T.- u. O_2- Zus.	Differenz	Veränd. in %	min. AZ vor T.-Zus.	max. AZ nach T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %	max. AZ nach T.- u. O_2- Zus.	min. AZ vor T.-Zus.	Differenz	Veränd. in %
5	124	120	- 4	- 3,2	107	112	+ 5	+ 5	120	107	+13	+10
6	92	90	- 2	- 2,2	82	86	+ 4	+ 5	90	82	+ 8	+ 9
7	90	82	- 9	- 9,0	76	84	+ 8	+10,5	82	76	+ 6	+ 8
8	91	100	+ 9	+10,0	78	78	0	0	100	78	+22	+30
9	118	114	- 4	- 3,4	96	100	+ 4	+ 4,1	114	96	+18	+20
10	101	103	+ 2	+ 2,0	91	102	+11	+10,2	103	91	+12	+13,2
11	-	-	-	-	116	120	+ 4	+ 3,4	-	-	-	-
12	102	109	+ 7	+ 7	98	104	+ 6	+ 6,1	109	98	+11	+11,2

Tabelle III

3. Versuchsreihe: 10^{-6} g α-Tokopherolphosphat pro ml Nährlösung.

Versuch	min. EK nach Ermüdg.	max. EK n. Erholg. durch O_2	Differenz	Veränd. in %	min. EK nach Ermüdg.	max. EK n. Erholg. d. O_2 u. T.	Differenz	Veränd. in %	Bemerkungen
14	73	85	+12	+16,5	73	90	+17	+23,3	Nach nochmalig. Ermüdg. u. erneuter Tok.-Zugabe Anstieg der EK von 68 auf 74, also um ca. 10 %
15	68	87	+19	+28	68	92	+24	+35,3	Hier wurde mit O_2 allein der max. Wert vor Ermüdg. nicht, mit Tok. aber voll erreicht.
16	36	57	+21	+58	36	60	+24	+66,0	Nach nochmal. Ermüdg. u. erneuter Tok.-Zugabe Anstieg von 92 auf 104, also um 13 %

Versuch	min. AZ nach Ermüdg.	max. AZ n. Erholg. durch O_2	Differenz	Veränd. in %	min. AZ nach Ermüdg.	max. AZ n. Erholg. d. O_2 u. T.	Differenz	Veränd. in %	Bemerkungen
14	95	106	+11	+11	95	102	+ 7	+ 8	Nach nochmal. Ermüdg. u. erneutem Tok.-Zus. Anstieg d. AZ von 92 auf 104, also um 13 %.
15	100	115	+15	+15	100	117	+17	+17	
16	103	116	+13	+12,5	103	120	+17	+16	

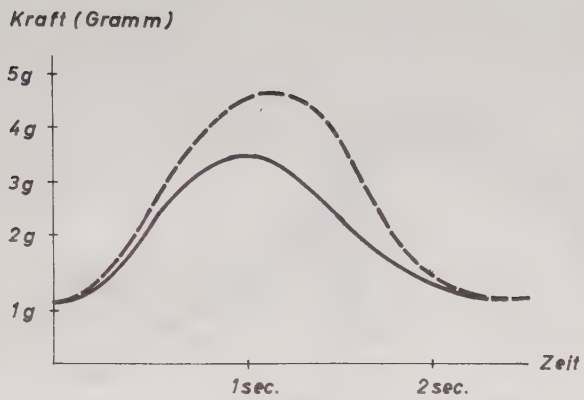

ABBILDUNG 1

Zwei aufeinander projizierte Kontraktionskurven des Herzmuskelstreifens. Gestrichelte Kurve = unmittelbar vor Zugabe von Tokopherolphosphat. Ausgezogene Kurve = Muskelkontraktion unmittelbar nach α-Tokopherolzusatz (1×10^{-4} g/ml).
Die Abbildung zeigt eine deutliche Abnahme der Extrakraft und der Anstiegszeit, ebenso der initialen Verkürzungsgeschwindigkeit.
(Die Kraft ist in Gramm auf der Ordinate, die Zeit in Sekunden auf der Abszisse eingetragen).

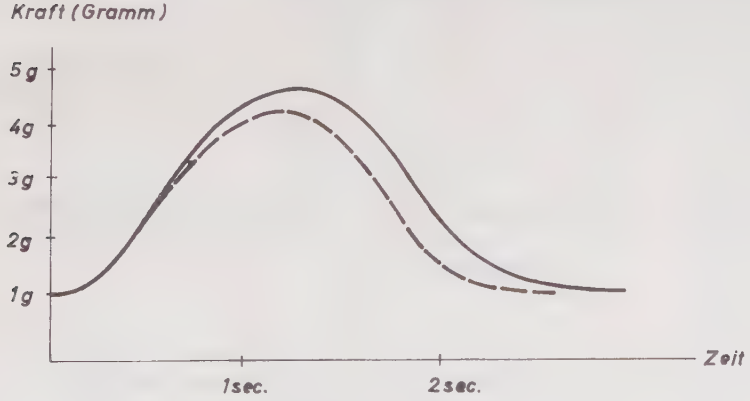

ABBILDUNG 2

Zwei aufeinander projizierte Kontraktionskurven des Herzmuskelstreifens. Gestrichelte Kurve = Muskelkontraktion unmittelbar vor Zugabe des α-Tokopherolphosphats.
Ausgezogene Kurve = Muskelkontraktion unmittelbar nach Zusatz von α-Tokopherolphosphat (1×10^{-6} g/ml Lösung).
Die Abbildung zeigt eine deutliche Zunahme von Extrakraft und Anstiegszeit, aber keine Veränderung der initialen Verkürzungsgeschwindigkeit.

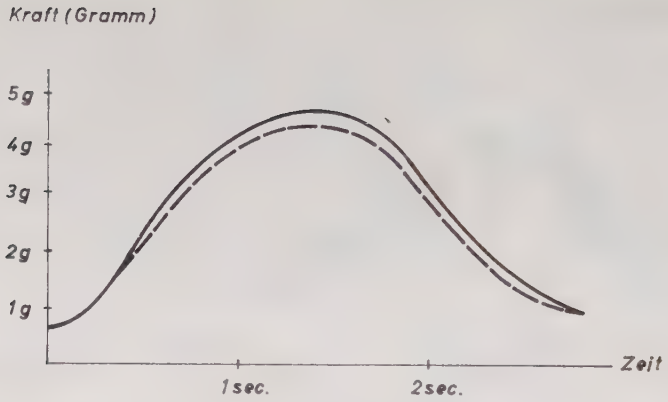

ABBILDUNG 3

Zwei aufeinander projizierte Kontraktionskurven des Herzmuskelstreifens.
Gestrichelte Kurve = Muskelkontraktion nach aerober Erholung unmittelbar vor Tokopherolzusatz.
Ausgezogene Kurve = Muskelkontraktion nach aerober Erholung und unmittelbar nach Zugabe von α-Tokopherolzusatz (1×10^{-6} g/ml Nährlösung)
Die Abbildung zeigt eine deutliche Zunahme der Extrakraft, aber keine Veränderung der initialen Verkürzungsgeschwindigkeit.

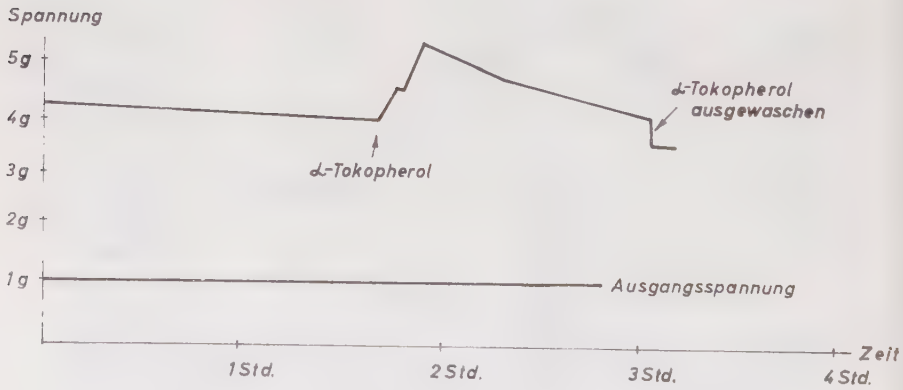

ABBILDUNG 4

Extrakraft als Funktion der Zeit.
Auf der Ordinate sind die Spannungswerte in Gramm eingetragen.

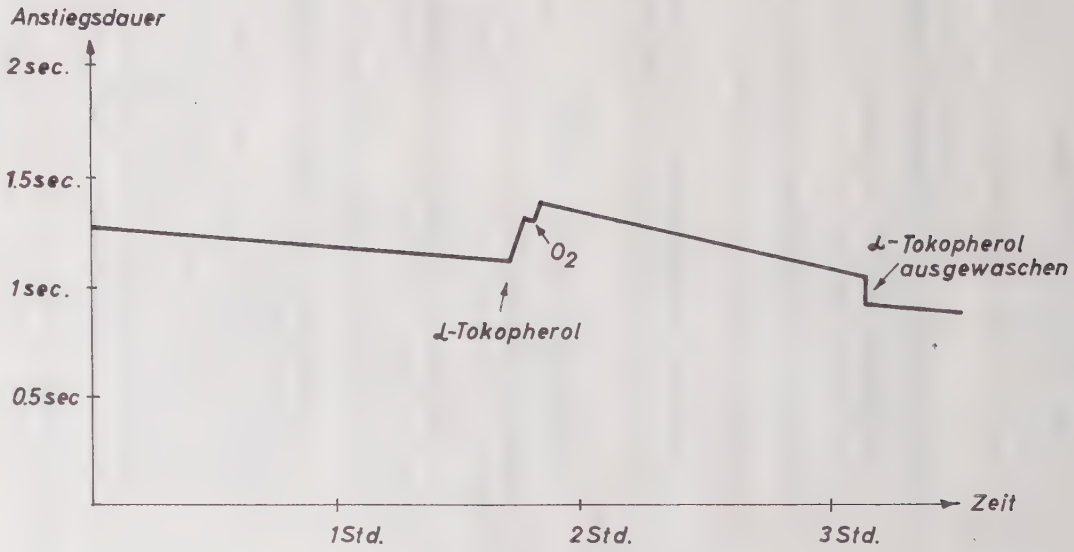

ABBILDUNG 5

Anstiegszeit als Funktion der Zeit.
Auf der Ordinate sind die Werte der Anstiegszeit in Sekunden eingetragen.

LITERATUR

1) Evans, H.M. — J. Biol. Chem. 58, 693 (1924)

2) a) Evans, H.M. u. Burr, G.O. — J. Biol. Chem. 76, 273 (1928)

b) Mackenzie, J.B. u. Mackenzie, C.G. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 84, 388 (1953)

3) Kühnau, J. — in Lang und Schoen: Die Ernährung. Berlin 1952

4) Dam, H. u. Granados, H. — Acta pharmac. tox. 7, 181 (1947)

5) Markees, S. — Internat. Zschr. Vitaminforsch. 22, 335, (1950)

6) a) Friedmann, I. u. Mattill, H.A. — Americ. J. Physiol. 131, 595 (1941)

b) Markees, S. — Klin. Wschr. 30, 238 (1952)

c) Houchin, O.B. u. Mattill, H.A. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 50, 216-218 (1942)

7) Hummel, J.P. — J. Biol. Chem. 172, 421 (1948)

7) a) Mattill, H.A. u. Pappenheimer, A.M. — zitiert nach Mason, K.E.: Yale J. Biol. 14, 605 (1952)

8) Houchin, O.B. u. Mattill, H.A. — J. Biol. Chem. 146, 301, 309 - 313 (1942)

9) Houchin, O.B. — Trans. First. Conf. on Biol. Antioxydans (1946)

10) Bouman, I. u. Slater, E.C. — The possible role of α-tokopherol in the respiratory chain preparations. Biochem. et Biophys. acta Vol. 26, 624-33 (1957)

11) Schwarz, K. u. Piccardo, M.C. — The electron microskopy of the dietary necrotic liver degeneration. Liver Function P. 528 Edited by Brauer R.W. American Institut of Biological Sciences, Washington D.C. 1958

12) Slater, E.C., Rudny, H., Bouman, I. and Links, I. — Biochem. et Biophys. Acta 49, 497 (1961)

13) Ziegler, D.M. — The role of quinones in the mitochrondrial electron transport system. The American J. of Clinical Nutrition Vol. 9, 4; 43-49 (1961)

14) Hummel, J.P. J. Biol. Chem. 172, 421 (1948)

15) Boyer, P.D.J. Am. Chem. Soc. 73, 733 (1951)

16) Lu, C.F., Allmark, M.G. u. Graham, V.D. Canad. med. J. Biochem. Physiol. 33, 21-24 (1955)

17) Martius, C. 5. Coll. d. Ges. f. physiol. Chemie, Mosbach/Baden 1954, S. 143

18) Nason, A., Donaldson, K.O. Lehmann The role of vit. E at the enzymatic level. Trans. N.Y. Acad. Sci. 20: 1; 27-50 (1957)

19) Schwarz, K. A possible site of action for Vit. E in intermediary metabolism. The Am. J. of Clinical Nutrition 9, 4, 71-76 (1961)

20) Boyer, P.D. J. Am. Clin. Soc. 73, 733 (1951)

21) Houchin, O.B. Trans. First Conf. on Biol. Antioxydans (1946)

22) Vaccari, F. Cuore è Circolazione 36, 173 (1952)

23) Meyer, E., Jütting, E. und Schmidt, S. Die funktionelle Regeneration des Herzmuskels mit Biokatalysatoren. Münchner Med. Wsch. 98, 6, 202-203 (1956)

24) Frey, J. und Hofmann, G. Untersuchungen am isolierten Warmblüterherzen über die Wirkung des dl-α-Tokopherols. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 221, S. 477-481 (1954)

25) Vaccari, F. Sugli influsi de la vitamina e puo esercitare sul metabolismo e sul lavoro del cuore isolato di rana: Cuore è circolazione 36, 173-80 (1952)

26) Barkan, Brömser u. Hahn Zschr. f. Biologie 1922, Bd. 74, S. 1 ff.

27) Reichel, H. Muskelphysiologie. Springer-Verlag 1960

28) Karrer, P. Helvet. chim. acta 28, 436 (1945)

LEBENSLAUF

Am 8.2.1935 als 3. Kind der Eltern Dr. Marcel Richard und Käthe Richard, geb. Preckel, in Düsseldorf geboren und katholisch getauft.

Im Herbst 1941 Einschulung in die Volksschule von Unterwössen/Obb. Von Ostern 1946 bis Ostern 1955 Besuch des humanistischen Gymnasiums in Düsseldorf-Oberkassel. Ostern 1955 dort Abitur.

Mai 1955 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen. Gleichzeitig Eintritt in das der Universität angeschlossene Leibnizkolleg. Von 1956 - 1958 viersemestriges Studium in Bonn. Einschreibung in die Philosophische Fakultät zum Studium der Psychologie. April 1958 Physikum in Bonn.

Sommer 1958 bis Sommer 1961 sechssemestriges Studium der Medizin in München. Während der Semesterferien Famulaturen in der inneren Klinik, in der geburtshilflichen Klinik, im Pathologischen Institut der Universität.

Wissenschaftliche Mitarbeit im Physiologischen Institut der Universität München während meines 2. klinischen Semesters und der anschließenden Semesterferien.

April 1958 Verehelichung mit der Studentin Gabriele Heinen.

Am 15.6.1961 Abschluß des medizinischen Staatsexamens an der Universität München.

Am 1.9.61 Beginn der Medizinalassistententätigkeit im Pathologischen Institut der Universität München. Die Tätigkeit dort dauerte bis zum 31. Juli 1962.

Beginn der chirurgischen Ausbildungszeit am 15.8.62 im Städtischen Krankenhaus rechts der Isar, an dem ich augenblicklich noch tätig bin.